

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

658

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Paula KRITCHEVSKY

Née le 2 Juillet 1906, à Saint-Gall (Suisse)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE COMPARATIVE
DU POUVOIR ANTISEPTIQUE DU RICINOLEATE
ET DU SULFORICINATE DE SODIUM

Président de Thèse : M. CROUZON, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1938

ANNÉE 1938

N^o

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Paula KRITCHEVSKY

Née le 2 Juillet 1906, à Saint-Gall (Suisse)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE COMPARATIVE
DU POUVOIR ANTISEPTIQUE DU RICINOLEATE
ET DU SULFORIGINATE DE SODIUM

Président de Thèse : M. CROUZON, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1938

I. — PROFESSEURS

MM.

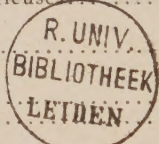
Anatomie	RJUVIERE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	POLONOVSKI
Bactériologie	ROBERT DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique.....	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	Maurice VILLARET.
Clinique médicale.....	LOEPER
	CARNOT.
	CLERC.
	MARCEL LAEBÉ.
	LEREBOUTLET.
	NOEGECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	
Clinique des maladies des enfants.....	
Clinique des maladies mentales et des ma-	
ladies de l'encéphale.....	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	
Clinique des maladies du système nerveux	
Clinique des maladies infectieuses.....	
Clinique chirurgicale.....	
Clinique ophtalmologique.....	
Clinique urologique	
Clinique d'accouchements.....	
Clinique gynécologique.....	
Clinique chirurgicale infantile et ortho-	
pédie	
Clinique thérapeutique médicale.....	
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	
Clinique propédeutique.....	
Clinique de la Tuberculose.....	
Clinique chirurgicale orthopédique de l'a-	
dulte	
Clinique cardiologique	
Assistance Médico-Sociale.....	
Professeurs sans chaire.....	

RJUVIERE.
LÉON BINET.
STROHL.
POLONOVSKI
ROBERT DEBRÉ.
BRUMPT.
BAUDOUIN.
ABRAMI
CHEVASSU.
LEROUX.
CHAMPY.
TIFFENEAU.
HARVIER.
TANON.
BALTHAZARD.
LAIGNEL-LAVASTINE.
FIESSINGER.
Maurice VILLARET.
LOEPER
CARNOT.
CLERC.
MARCEL LAEBÉ.
LEREBOUTLET.
NOEGECOURT.

H. CLAUDE.
GOUGEROT.
GUILLAIN.
LEMIERRE.
CUNEO
GOSSET
GREGOIRE
JENCERMANT.
TERRIEN.
MARION.
COUVELAIRE.
JEANNIN.
BRINDEAU.
MOCQUOT.

OMBREDANNE.
RATHERY.
LEMAITRE.
PIERRE DUVAL.
SERGENT.
EZANÇON.

MATHIEU.
LAUBRY.
CROUZON.
HOVELACQUE
MULON.
OLIVIER.
VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

MM.

Pathologie chirurgicale.. MENEGAUX
 Pathologie chirurgicale.. AMELINE.
 Pathologie médicale BARIETY.
 Pathologie médicale..... BÉNARD HENRI.
 Pathologie médicale..... BERNARD ETIENNE.
 Hydrologie..... BESANÇON JUSTIN.
 Pathologie médicale..... BOULIN.
 Histologie BULLIARD.
 Pathologie médicale..... CATHALA.
 Pathologie médicale..... CHEVALLIER.
 Pathologie médicale COSTE.
 Physique DOGNON.
 Urologie FEY.
 Parasitologie GALLIARD.
 Bactériologie GASTINEL.
 Pathologie chirurgicale.. DE GAUDART D'ALLAINES.
 Physiologie GAYET.
 Pathologie médicale..... DE GENNES.
 Histologie GIROUD.
 Pathologie médicale..... HAGUENAU.
 Oto-rhino-laryngologie .. HALPHEN.
 Pharmacologie HAZARD.
 Anatomie pathologique.. HUGUENIN.
 Hygiène JOANNON.
 Obstétrique LACOMME.

Obstétrique LANTUEJOUL.
 Pathologie médicale..... LAROCHE Guy.
 Pathologie médicale LELONG.
 Pathologie expérimentale LEMAIRE.
 Pathologie chirurgicale.. LEVEUF.
 Pharmacologie Mlle J. LEVY.
 Neurologie et Psychiatrie LEVY-VALENSI.
 Pathologie médicale..... MOREAU.
 Pathologie chirurgicale.. MOULONGUET.
 Pathologie médicale..... MOLLARET
 Pathologie médicale..... MOUQUIN.
 Anatomie pathologique.. OBERLING.
 Pathologie chirurgicale.. FETIT-LUTAILLIS
 Médecine légale..... PIÉDELÈVRE.
 Obstétrique PORTES.
 Ophtalmologie RENARD.
 Physiologie RICHET.
 Chimie biologique..... SANNIÉ.
 Pathologie chirurgicale.. SÈNÈQUE.
 Pathologie expérimentale TROISIER.
 Pathologie médicale..... TURPIN.
 Obstétrique VIGNES.
 Pathologie chirurgicale.. WILMOTH.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

MM.

Pathologie chirurgicale.. ALGLAVE.
 Pharmacologie BUSQUET.
 Physiologie CHAILLEY-BERT.
 Obstétrique GUÉNIOT.

Pathologie chirurgicale.. LARDENNOIS.
 Anatomie pathologique.. LEROUX.
 Parasitologie NEVEU-LEMAIRE.
 Obstétrique VAUDESCAL.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale	BASSET.	} Clinique chirurgicale
AUBERTIN.		BROCQ.	
BRULÉ.		CADENAT.	
CHABROL.		HEITZ-BOYER.	
CHIRAY.		GATELLIER.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		SCHWARTZ.	
PASTEUR-VALLÉRY-		VELTER.	
RADOT.			
SEZARY.			
MM.	} Clinique obstétricale..		
ECALLE			
LE LORIER			
LÉVY-SOLAL			
METZGER.			

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT, agrégé.
Radiologie clinique.....	LEDOUX-LEBARD.
Stomatologie.....	RUPPE.
Puériculture	WEIL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR O. CROUZON

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de la Salpêtrière

*Qui m'a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse, après m'avoir reçue dans
son service depuis de longues
années. Je lui apporte ici mes
sentiments de reconnaissance
respectueuse.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

Stage

1925 MONSIEUR LE PROFESSEUR LEJARS (*in mémo-
riam*);

1926 MONSIEUR LE PROFESSEUR BESANZON;

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE;

Externat

1927 MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ

A. SCHWARTZ;

1928 MONSIEUR LE PROFESSEUR OMBREDANNE;

MONSIEUR LE DOCTEUR WEILL-HALLE;

1929 MONSIEUR LE DOCTEUR MILHIT;

1930 MONSIEUR LE DOCTEUR LESNE;

1931 MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MOUQUIN;

MONSIEUR LE PROFESSEUR CROUZON;

1932 MONSIEUR LE DOCTEUR LEVANT.

A MESSIEURS LES DOCTEURS

J. CHRISTOPHE, J. COTTET, V. B. KRITCHEVSKY.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INTRODUCTION

Les plus anciennes études pharmacodynamiques consacrées aux composants de l'huile de ricin visaient uniquement l'action de ces corps sur le péristaltisme et la sécrétion intestinale. C'est dans cet ordre d'idée que Buccheim et Krich ont reconnu dans l'acide ricinoléique la substance active de cette huile. Du point de vue qui nous occupe, nous ne mentionnerons leurs travaux de même que ceux de Brandl et Pappesiner, de Cannon, de Magnus et plus récemment, de Lecoq et Savare, de Carel, de Valette et Salvanet que pour la contribution importante qu'ils ont pu apporter à l'étude de l'action physiologique générale et de la toxicité de l'acide ricinoléique et de ses composés.

La découverte du pouvoir antiseptique des corps ricinoléés, est de date relativement récente. C'est à W. P. Larson qui guidé par les travaux de Noguchi sur l'action de l'Oléate de soude sur le bacille tuberculeux, a dirigé ses recherches vers le ricinoléate de soude, que nous devons la première contribution réellement importante à la question. Grâce à cet auteur et ses collaborateurs en Amérique, grâce à Arnold Netter et

ses élèves en France, les recherches ont pris de plus en plus d'ampleur et ont permis de connaître petit à petit les propriétés antiseptiques si particulières du ricinoléate de sodium. C'est à l'œuvre patiemment construite de ces auteurs et continuée depuis par Violle que nous voudrions apporter ici, en y joignant l'étude du pouvoir antiseptique du sulforicinate de sodium non encore expérimenté, notre contribution personnelle.

En janvier 1936, notre camarade et ami, le Docteur J. Cottet, nous demandait d'étudier pour lui l'action antiseptique de ces corps. Ce travail nous était simple à faire dans notre laboratoire personnel. C'est seulement après avoir constaté l'activité réelle du ricinoléate de soude, qu'il nous vint à l'idée que cette étude pourrait faire le sujet d'une thèse.

ÉTUDE CHIMIQUE

Le principal composé de l'huile de ricin semble être la triricinoleïne, combinaison de l'acide ricinoléique et de glycérine. On peut encore en isoler, mais en moindre proportion, la tristéarine et la tridihydroxystéarine. Pour Hazura et Grussner, l'huile de ricin contiendrait deux acides ricinoléiques isomères, cette hypothèse n'a pas été confirmée par Haller. En suivant les conseils de ce dernier, on obtient sous forme d'éthers-sels les différents acides qui entrent dans la composition des glycérides en soumettant l'huile de ricin à l'action simultanée de l'alcool méthylique et de la chaleur. Haller a opéré sur 1.850 grammes d'huile à laquelle il a ajouté 2.400 grammes d'alcool méthylique contenant 24 grammes d'acide chlorhydrique. Après chauffage durant plusieurs heures dans un ballon relié à un réfrigérant, il refroidit le mélange et ajoute un volume égal d'eau. Après avoir agité avec une solution faiblement alcaline de carbonate de soude, il décante, dessèche sur sulfate de soude anhydre, puis procède au fractionnement en vide partiel. D'abord, à une

pression de 12 mm, il passe de l'alcool méthylique, ensuite à une température de 250°, on ne libère plus aucun produit volatil. On soumet le résidu à un nouveau traitement avec de l'alcool méthylique acide et on recommence l'opération précédente. Les éthers ainsi séparés sont additionnés aux corps libérés à une température plus élevée et subissent d'autres rectifications. Sous une pression de 11 mm. et avant d'atteindre la température de 200°, on peut caractériser une quantité peu élevée d'aldéhyde œnanthylrique ($\text{CH}_3\text{-CH}_2, 5\text{-CH}_0$), paraissant provenir de l'huile même ou de la décomposition du ricinoléate de méthyle.

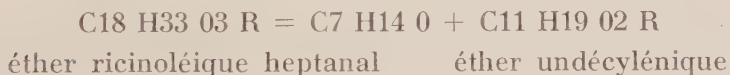
A la même pression, entre les températures de 180° à 215°, on obtient une série de corps qu'on soumet à l'examen polarimétrique. Le Ricinoléate présente un pouvoir rotatoire beaucoup plus actif que d'autres substances qui contiennent des proportions importantes de Stéarate de méthyle sans action sur la lumière polarisée. Par refroidissement du mélange on obtient une masse blanchâtre, qui, purifiée par quelques cristallisations dans l'alcool méthylique, présente un point de fusion à 38° et n'est autre que l'éther méthylstéarique.

Au-dessus de 220° et jusqu'à 227° on obtient le ricinoléate de méthyle.

Au cours d'autres expériences, Haller a substitué à l'alcool méthylique, d'autres alcools, éthyliques, propylique, ou isobutylique. Ainsi il a fait agir sur 500 grammes d'huile de ricin 1.000 grammes d'alcool éthylique absolu et acidifié par l'acide chlorhydrique. On

obtient ainsi 160 grammes d'huile qui peut être chauffée avec une nouvelle portion d'alcool acidifié à 1 %. En examinant ce qui se passe quand on soumet les éthers réunis et séchés au fractionnement, on observe qu'à 15 mm. de pression la majeure partie des corps se volatilise entre 232° et 234°. On réunit toutes les substances qui distillent entre 220° et 250° et, après une deuxième rectification, on recueille la portion qui passe à 10 mm. de pression entre les températures de 227° et 230°. La substance ainsi obtenue présente toutes les caractéristiques du ricinoléate d'éthyle.

Le procédé de Haller, qui consiste en l'alcoolyse de l'huile de ricin, permet donc d'isoler les différents acides qui entrent dans la composition de l'huile, sous forme d'éthers sels d'alcool saturés et prouve la présence des glycérides des acides stéarique, dihydroxystéarique et ricinoléique dans ce corps. En ce qui concerne les éthers ricinoéliques $C_{18}H_{33}O_3R$, en les soumettant à l'action de la chaleur et à la pression atmosphérique, on obtient l'aldéhyde correspondant et l'éther undécylénique suivant la formule :



L'acide ricinoléique $C_{18}H_{34}O_3 = 298.272$, connu depuis 1827, date de sa découverte par Bussy et Canu, est un acide alcool à fonction éthylénique. Après ces auteurs, plusieurs chimistes, Svanberg et Kolmodin, puis Saalmuller se sont efforcés d'isoler ce corps des

impuretés qui l'accompagnent habituellement et qui sont principalement l'acide oléique et l'acide linoéique. Préparé à partir de son sel de Baryum ou de Calcium, purifié par cristallisation dans l'alcool, cette méthode est loin de donner un corps absolument pur. Aussi André et Vernier ont-ils cherché une méthode de préparation susceptible de donner de meilleurs résultats.

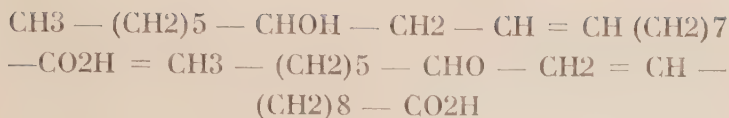
Leur procédé comporte la saponification de l'huile de ricin par la soude alcoolique. Les savons sont traités avec un grand volume d'eau, privés de matières non saponifiables par l'éther, puis soumis à l'action de l'acide chlorhydrique. Les acides gras mis en liberté sont extraits par traitement à l'éther et la solution éthérée séchée en présence de sulfate de sodium. Après distillation du solvant, les solutions alcooliques des acides sont mises à bouillir avec du carbonate de lithium et l'on obtient ainsi les sels de lithium de ces acides. Après purification par cristallisations répétées dans l'alcool, on obtient l'acide gras par traitement de son sel lithiné par l'acide chlorhydrique.

Fusible à la température de 17°, l'acide ricinoléique ainsi obtenu présente par rapport à l'air, pour la raie D du sodium ($n_D = 5893\text{UA}$) l'indice de réfraction : 1,47145 à 20°.

Insoluble dans l'eau, il est soluble dans les solvants organiques. Sa formule développée semble être :



Par distillation à sec, il donne l'œnanthol et l'acide undécylénique :

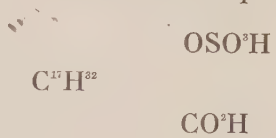


Préparé à partir de l'huile de ricin, le sulforicinate de sodium est également désigné sous le nom de polysolve, en raison de sa grande faculté solvante à l'égard du soufre, des matières grasses, de la créosote, du salol, du phénol et d'un grand nombre de substances insolubles ou peu solubles dans l'eau. On le désigne aussi, parfois, sous le nom de sulfoléine.

Sa préparation par action de l'acide sulfurique sur l'huile de ricin, exposé dans 1^{er} supplément du codex de 1895 s'effectue de la façon suivante : dans une ampoule à robinet on verse peu à peu en refroidissant 250 gr. d'acide sulfurique officinal dans 1 kilo d'huile de ricin ; après 12 heures de contact on ajoute 1.500 grammes d'eau, on agite, puis on laisse reposer. On sépare le produit qui surnage de la couche aqueuse et on lave à plusieurs reprises avec 1 1/2 d'une solution au 1/10^e de sel marin préalablement chauffé vers 60 à 70° ; le liquide acide restant est additionné de lessive de soude diluée jusqu'à ce que la réaction du milieu soit encore faiblement acide au tournesol. On laisse reposer quelques jours, on décante l'eau qui s'est séparée, puis on dessèche le produit final par agitation avec 30 gr. de carbonate de potassium pulvérisé et sec. Le liquide filtré est parfaitement limpide et doit conserver cet aspect (Lebeau et Courtois).

Le liquide huileux ainsi obtenu est soluble dans

l'eau, l'alcool et l'éther. Il contient des acides gras saponifiés de même que des acides sulfonés dont le plus intéressant est l'acide sulforicinique



ETUDE COMPARÉE DU POUVOIR ANTISEPTIQUE DES DIFFÉRENTS SAVONS

Les premières études tendant à déterminer le pouvoir antiseptique des savons remonte à une date relativement ancienne.

En 1881, Robert Koch, en expérimentant l'action des solutions savonneuses sur le bacillus anthracis leur reconnaît un pouvoir bactéricide marqué.

Après lui, Werlich, en 1884, accorde une valeur antiseptique très suffisante à une solution de savon de potasse à 0,15 %.

Les recherches de Kuisl, en 1885, ont porté sur la bactériémie charbonneuse, le bacille d'Eberth, sur le vibron cholérique, enfin sur les germes responsables de la putréfaction de la viande. Il a procédé par addition de solution savonneuse au milieu de culture et a constaté qu'en exprimant le pouvoir bactéricide en fonction de la concentration, les savons ne peuvent pas supporter la comparaison avec les autres antiseptiques usuels à cette date.

Behring, en 1890, après Di Mattei et Karipe, étudie 40 variétés différentes de savon. Il leur accorde un

pouvoir désinfectant indéniable dû exclusivement à l'alcalinité du savon utilisé et proportionnelle à cette alcalinité.

Nijland, en 1893, fait agir trois espèces différentes de savon sur le vibrion cholérique. Il choisit un savon mou de potasse, un savon blanc de soude et un savon additionné d'acide phénique et d'acide salicylique. Le savon de potasse semble plus actif que le savon de soude, quant au savon antiseptique « l'addition d'acide phénique et salicylique diminue notablement le pouvoir antiseptique ».

Jolles effectue une série d'expériences sur ce sujet entre 1893 et 1895 sur un grand nombre de savons ; il varie à la fois la concentration des solutions, leur température et la durée du contact entre le milieu microbien et la solution, agissant ainsi dans des circonstances variées et avec des savons différents, il conclut à une valeur antiseptique réelle de ces corps à l'égard du vibrion cholérique du colibacille et du bacille typhique.

Reinicke étudie l'action des savons sur les spores (1895) et constate que cette action est nettement insuffisante à une concentration de 5 %.

Beyer se pose la question de savoir si le lavage simple au savon mou à 3 % de linge pollué de déjections contenant du vibrion cholérique et du bacille typhique peut constituer un procédé de désinfection suffisante et répond par l'affirmative à la condition de prolonger suffisamment la durée du contact.

Murillo, expérimentant sur le vibrion cholérique, a

étudié le développement de ce germe dans une solution peptonée contenant du savon dans une proportion de 1 p. 100 à 100 p. 1.000. Au bout de 24 heures, le développement du vibron a pu être constaté macroscopiquement et vérifié par l'examen microscopique.

Reithoffer, en 1896, étudie la résistance des mêmes germes, et en plus celle du staphylocoque. Il trouve, comme Mijeland, que l'addition d'antiseptiques supplémentaires est plus nuisible qu'utile.

Pour Conradi, de même que pour Marx (1902), les composés aromatiques contenus dans les savons joueraient un rôle plus efficace que l'alcalinité de ces corps.

Conradi, en 1904, fait connaître de nouveaux travaux portant sur plus de 100 variétés différentes de savon et notamment sur leur action à l'égard de la bactériémie charbonneuse. Il étudie à part le pouvoir antiseptique défini en tant que facultés susceptibles d'empêcher le développement des cultures microbiennes dans les milieux usuels, et le pouvoir bactéricide exprimé par la possibilité de provoquer la mort des spores déjà formée. Il aboutit à la même conclusion que précédemment, déniaut au savon seul toute action et accordant tout le mérite de la valeur antiseptique aux corps aromatiques.

En France, Redet (1905) cherche, par une méthode de travail appropriée, à dégager des conclusions fermes parmi ce dédale d'opinions contradictoires. Ces expériences, effectuées en collaboration avec Forcand, portent sur le staphylocoque et le bacille typhi-

que. Les deux questions auxquelles il veut obtenir une réponse précise sont les suivantes :

1° Quelle est l'influence du savon ajouté à un milieu nutritif (bouillon) sur la culture ? La présence du savon gêne-t-elle la pullulation, est-elle capable de l'arrêter et à quelle dose, en d'autres termes, le savon possède-t-il un pouvoir empêchant à l'égard de la culture de ces microbes et à quelle concentration.

2° Une solution pure de savon dans l'eau distillée est-elle capable de détruire ces germes, à quel titre et en combien de temps ? autrement dit, le savon possède-t-il un pouvoir destructeur et quelle en est l'intensité ?

Le savon utilisé a été le savon ordinaire blanc du commerce dit de Marseille. Des solutions à taux variables obtenues à partir de ce corps ont été ajoutées à des bouillons peptonés.

Dans ces expériences, sur le pouvoir empêchant le développement dans les milieux de culturesensemencés de staphylocoque, A. Rodet utilise une solution savonneuse à 5 % additionnée dans des proportions qui varient suivant les expériences, depuis une goutte pour 10 cm³ de bouillon, jusqu'à 1 cm³ pour 5 cm³ de milieu de culture. Il résulte de ces observations que le staphylocoque oppose une résistance très grande aux solutions savonneuses et peut même pousser dans un milieu qui en contient dans la proportion de 1 pour 6. Dans ce dernier cas, on a ajouté à 5 cm³ de bouillon 1 cm³ de la solution de savon à 5 % etensemencé de staphylocoque, on a placé le mélange à l'étuve à 37°.

Sur trois prélèvements, effectués immédiatement après l'ensemencement, 24 heures, et 48 heures après, on a pu noter :

Prise immédiatement après l'ensemencement : une colonie sur Agar-Agar.

Prise 24 heures après l'ensemencement : 9 colonies.

Prise 48 heures après l'ensemencement : nombre très élevé de colonies.

Les prises successives ont été quantitativement équivalentes. Nous savons, depuis les premières publications de H. Vincent en 1907-1908, que les combinaisons sodiques d'un certain nombre d'acides saturés, ou non saturés de la série acyclique sont susceptibles de diminuer dans une très forte mesure l'effet nocif des toxines microbiennes.

Les substances étudiées par cet auteur étaient au début l'oléate, le palmitate et le margarate de sodium, puis les sels sodiques des acides butyriques, valériques, caproïques et undéciliques. Tous ces corps possèdent, quoique à un degré variable, la propriété d'atténuer les toxines tétanique, diphtérique et dysentérique (bacille de Schiga) sans que, cependant, les toxines soient détruites à leur contact. Elles sont inhibées par l'action physique des savons qui enrobent leurs micelles et forment avec elles un complexe atoxique.

L'oléate de sodium, dont les propriétés ont été étudiées en 1909 par Noguchi, a montré une action antimicrobienne manifeste à l'égard du bacille de Koch. Injecté après contact avec ce corps au cobaye, on n'a

pu constater aucune modification pathologique et l'injection semblait même avoir provoqué une immunité passagère.

ACTIÒN DU RICINOLÉATE DE SODIUM SUR DIVERS MICROORGANISMES

Les études de W. P. Larson, depuis mars 1919, ont principalement porté sur la bactériidie charbonneuse, le bacille de Koch, le bacille de Nicolaïer, le pneumocoque. Il a étudié, d'autre part, l'action du ricinoléate sur les toxines diphtérique scarlatineuse et streptococcique.

Le ricinoléate de sodium, ajouté même dans des proportions relativement faibles aux cultures microbiennes, a pour effet d'empêcher le développement d'un grand nombre d'entre elles.

Les microorganismes et les toxines soumis à l'action du ricinoléate voient leur valeur pathogène annulée ou au moins fortement diminuée.

Cependant ces germes et toxines n'ont pas perdu leur pouvoir immunisant. L'expérimentation sur l'animal vivant montre l'efficacité de l'immunité qu'il confère et qui permet à ces animaux de supporter sans danger des injections massives d'agents pathogènes. Les méthodes de laboratoire permettent de mettre en évidence les agglutinines ou les précipitines ainsi créées. De plus, les sérums thérapeutiques obtenus à partir de mouton immunisé par injections de pneumocoques ricinoléatés ont permis à W. P. Larson et à

Gfähr des applications pleinement couronnées de succès en thérapeutique humaine. Inspirés par les travaux de W. P. Larson, en France Netter, André, Césari et Cotoni ont étudié l'action du ricinoléate de sodium sur diverses bactéries et toxines microbiennes. Les cultures de pneumocoques et de streptocoques dont on s'était servi au cours des expériences étaient suffisamment virulentes pour tuer le lapin à la dose de 0,001 cm³ en injections sous-cutanées entre 36 et 72 heures. La solution employée était une solution de ricinoléate de soude à 2 p. 1.000 dans de l'eau distillée. La durée du contact entre cette solution et la culture microbienne a été de 15 minutes. Au bout de ce temps, on peut injecter impunément 1 cm³ de la culture ainsi traitée par voie sous-cutanée ou intra-veineuse. Les lapins qui ont reçu cette quantité ou seulement une quantité inférieure à 0,5 cm³ supportent sans inconvénient, après 12 jours, une injection de 100 doses mortelles. Ceux qui ont reçu des doses plus faibles de culture ricinoléatée ne sont pas réfractaires, mais présentent quand même un accroissement de leur résistance. Ainsi une injection de 10 doses mortelles provoquera la mort avec un retard de 3 à 4 jours sur les témoins.

En ce qui concerne le streptocoque, Netter et ses collaborateurs n'ont pu obtenir une immunité réellement constatable qu'après injection de 4 cm³ de culture additionnée à la même quantité de la solution de ricinoléate à 2 p. 1.000. Après 12 jours, on a pu inoculer à ces lapins, sans aucun trouble, 100 doses mortelles.

Le pouvoir bactéricide important du ricinoléate à l'égard du streptocoque et du pneumocoque et son action nulle sur l'entérocoque peut être utilement mise à profit dans la différenciation de ces germes.

Le procédé recommandé par Violle est le suivant : on dispose dans un tube quelques gouttes d'une culture ou d'une émulsion fraîche de ces cocci et on ajoute à parties égales une solution aseptique de ricinoléate de soude à 4 p. 1.000. Après contact d'une heure à l'étuve à 37°, de ce mélange qui contient finalement 2 p. 1.000 de ricinoléate, on repique sur les milieux habituels qu'on laisse séjourner à 37°. Cependant que dans les milieux repiqués avec de l'entérocoque le développement s'effectuera normalement, les cultures de streptocoque et de pneumocoque resteront stériles.

ACTION DU RICINOLÉATE DE SODIUM SUR LES SPIROCHÈTES

Au cours de ses expériences sur les spirochètes, Violle a utilisé comme moyen de contrôle tantôt l'examen de la mobilité à l'ultra-microscope, tantôt le repiquage, enfin l'inoculation aux animaux de laboratoire.

Ces études ont porté sur le spirochèta buccalis, sur le spirochète de Inada et Ido, sur le spirochète de la spirochérose des poules, sur le Duttoni, enfin sur le spirochète de Schaudinn.

L'addition de ricinoléate de sodium a été effectuée de telle sorte que le taux final de ricinoléate soit de

1 p. 1.000 et la durée du contact entre les cultures a été de 5 à 10 minutes.

A la suite de cette durée, le spirochéta buccalis a présenté une immobilité complète à l'ultra-microscope.

Les spirochètes des eaux provenant de souches de l'Institut Pasteur se sont comportés d'une manière identique à l'examen ultra-microscopique et le repiquage en gélose à l'eau de conduite filtrée, à la température de 30° n'a pas donné lieu à des cultures.

L'étude du spirochéta ictéro-hémorragiæ a été effectuée sur une culture provenant du laboratoire de M. A. Petit. Examinés à l'ultra-microscope avant l'expérience, les spirochètes présentent des limites nettes et une bonne mobilité, ricinoléatés à un taux de 1 p. 1.000, on ensemence au bout de 10 minutes 1 cm³ du mélange sur le milieu recommandé par Petit (sérum de lapin sans hémoglobine une partie, eau physiologique 4 parties, maintenues sous huile de vaseline), puis on conserve à l'étuve à 30°. Six jours après l'ensemencement, on ne trouve pas de spirochète dans ces tubes, cependant que dans des tubes témoins, les spirochètes sont nombreux et peu mobiles. L'examen des tubes ricinoléatés 8 et 12 jours après l'ensemencement donnent ce même résultat négatif. Encore plus rapide est l'effet du ricinoléate de sodium à la température ambiante, les tubes qui contiennent en eau physiologique avec traces de milieux de culture utilisés précédemment, le spirochète de Inada et Ido, sans autre addition, montre au bout de 24 heures des spirochètes

très nombreux et mobiles. Les tubes dans lesquels on a ajouté du ricinoléate se montrent stériles.

Pour l'étude de l'action du ricinoléate de sodium sur le spirochète de la spirochètose des poules, Violle utilise une inoculation à l'animal.

Dans un premier groupe d'expériences, on injecte 3 cm³ de sang citraté de poule atteinte de spirochètose dans les muscles pectoraux de deux poules, après avoir constaté que ce sang contient du spirochète. Au bout de 48 heures, ces animaux présentent des signes habituels d'infection, une des deux poules succombe cependant que l'autre survit.

Dans un deuxième groupe d'expériences, on inocule dans les muscles pectoraux de deux poules la même quantité de sang spirochètosique additionné de solution de ricinoléate de sodium à un taux tel que le mélange contienne une proportion de 1 p. 1.000. Ces animaux ne présentent aucune manifestation pathologique et l'examen de leur sang, pratiqué pendant 8 jours consécutifs, ne permet à aucun moment de constater la présence de spirochète.

Enfin, songeant à la possibilité de l'utilisation thérapeutique du ricinoléate qui se montre si actif, même en milieu riche en matières protéiques, Violle injecte dans les masses musculaires d'une poule neuve, 20 cm³ d'une solution à 1 p. 1.000 de ricinoléate, pendant deux jours consécutifs, sans aucun accident immédiat ou tardif.

Le spirochèta Duttoni de la fièvre récurrente africaine se montre très sensible au ricinoléate. Très mo-

biles dans le sang de souris, les spirochètes sont immobilisés après quelques minutes de contact et ne produisent aucune manifestation pathologique par injection à la souris. Les animaux inoculés avec du sang spirochètosique non additionné de ce corps succombent.

En tubes conservés à la température du laboratoire l'effet est également des plus évidents. Cependant que les tubes qui contiennent du sang à spirochète de Duttoni dans du sérum spirochètosique, montrent, après 4 heures de séjour à cette température des spirochètes nombreux et mobiles, les tubes additionnés de ricinoléate ne contiennent que des spirochètes bien moins nombreux et ne présentant plus de mobilité.

En ce qui concerne le tréponéma pallidum de Schaudinn, un contact de quelques minutes entre une émulsion de suc testiculaire de lapin inoculé et une solution de ricinoléate de soude à 1 p. 1.000 suffit à l'immobilisation des spirochètes. L'immobilité ne permettant de présager en rien quant à la vitalité des microorganismes (Levaditi), Violle a complété ces observations par l'inoculation à l'animal neuf.

Il part d'un broyat de fragment de testicule de lapin dans de l'eau physiologique ayant séjourné pendant 30 minutes à l'étuve à 37°. Après filtrage sur papier ou centrifugation, on obtient une émulsion assez homogène à laquelle on ajoute la solution ricinoléatée à 1 p. 1.000. Au bout de quelques minutes de contact, l'action du ricinoléate est suffisamment marquée pour que les animaux qui reçoivent le mélange en injec-

tions testiculaires ou scrotales ne présentent aucune manifestation pathologique. Cependant l'injection dans des conditions semblables d'émulsion de tréponèmes additionnée d'eau physiologique donne au bout de 2 mois les lésions habituelles.

ACTION DU RICINOLÉATE DE SODIUM SUR QUELQUES VIRUS

Virus de la rage.

Au cours d'une première expérience, Violle et Livon injectent dans le cerveau de deux lapins, un mélange contenant une émulsion de bulbe rachidien, provenant d'un animal inoculé de la rage avec une solution de 1 % de ricinoléate de sodium. Bulbe rabique et ricinoléate ont été en contact pendant 45 minutes à la température du laboratoire. Aucun de ces deux animaux n'a présenté de manifestations pathologiques quelconques au bout de 7 jours d'observation.

Deux animaux témoins inoculés simultanément avec un mélange d'émulsion de substance nerveuse rabique et de sérum physiologique dont la quantité a été égale à celle de la solution de ricinoléate présentaient sept jours après des manifestations de rage paralytique et mouraient le huitième jour.

Une deuxième expérience a été instituée dans des conditions semblables, mais avec un temps de contact de 35 minutes seulement, entre le bulbe rabique émulsionné au quart, et le ricinoléate. Des deux lapins qui

ont reçu le bulbe rabique ricinoléaté, un a succombé 33 jours après l'inoculation au milieu de manifestations diarrhéiques, l'autre paraissait parfaitement normal après 35 jours d'observation.

Quant aux témoins inoculés avec le mélange virus rabique plus solution physiologique, ils ont présenté 7 jours après des manifestations de rage paralytique et ont succombé le 9^e jour.

Virus du typhus murin.

Violle utilise dans son expérience le cerveau d'un rat blanc sacrifié 18 jours après l'inoculation du virus du typhus murin. Il procède alors au broyage dans du sérum physiologique de l'organe qui sera divisé en trois parties égales.

Un premier tiers est injecté sans aucune addition dans le péritoine d'un rat blanc neuf, qui présente l'ensemble des symptômes du typhus murin.

A la deuxième partie on additionne, à un taux qui sera finalement de 2,5 p. 1.000, le ricinoléate de triphanolamine. Une heure après cette addition, on inocule ce mélange dans le péritoine d'un deuxième lot de rats dont aucun ne présente par la suite d'atteinte typhique.

Nous ne parlerons pas du troisième tiers du mélange réservé à d'autres expériences.

« En résumé, dit Violle, le virus du typhus murin en émulsion cérébrale est rendu inactif par le ricinoléate soluble, en solution faible et après un temps de contact relativement court. »

VIRUS DE L'ENCÉPHALOMYÉLITE DES ÉQUIDÉS

Remminger et Bailly, après avoir constaté l'inactivation du virus rabique fixe, de même que des virus de Prue et d'Anjeszky par le ricinoléate de soude, ont étudié l'action du même corps sur l'encéphalomyélite des équidés. Sur ce virus, l'action du ricinoléate est à peu près nulle et cela indépendamment des conditions de l'expérience.

Rappelons les conclusions de Violle où il soulignait la remarquable inégalité d'action du ricinoléate sur des germes visibles de groupes peu différents. Remminger et Bailly concluent à une action élective semblable sur les virus ultra-microscopiques dont certains, comme celui de l'encéphalomyélite des équidés, n'en sont aucunement atténués.

ACTION SUR LES BACTÉRIOPHAGES

Etudiant la nature et le mécanisme d'action du bactériophage d'Herelle, Violle a pensé faire agir le ricinoléate de sodium sur des échantillons de phages particulièrement actifs. La grande différence d'action de ce corps sur le staphylocoque qui est à peu près insensible et le streptocoque qui au contraire montre une grande sensibilité à son égard, aurait permis de s'attendre à un parallélisme d'activité comparable entre staphyphage et streptophage. L'expérience a montré que ces deux sortes de bactériophages sont également réfractaires à l'action du ricinoléate de soude et se comportent donc très sensiblement à ce point de vue comme des diastases.

ETUDE COMPARATIVE DE L'ACTION ANTITOXIQUE DES DIFFÉRENTS SAVONS

Au cours de leurs beaux travaux sur la neutralisation de la toxine tétanique par les sels d'acides gras, Sédallian et Vallny ont cherché à mettre en évidence le parallélisme entre l'action atténuante et les autres caractères particuliers de ces corps. Leurs expériences ont porté sur les sels d'acides saturés, laurique, palmitique et stéarique et les acides non saturés, protonique, diméthylatrylique, oléique, linoléique et ricinoléique.

La toxine utilisée provenait d'une culture de bacille de Nicolaïer en aérobiose sur bouillon de bœuf et de veau additionné de peptone. Cette toxine, soumise à un vieillissement peu prolongé, afin de rendre les durées de survie plus facilement mesurables, déterminait à la dilution de 1 p. 500 un tétanos mortel en 20 ou 45 heures chez le cobaye.

A un cm³ de cette toxine Sédallian et Vallny ajoutent 25 cm³, une solution de savon de nature et de concentration variables et complètent le mélange à 50 cm³ par addition d'eau physiologique. A partir de ce mélange, les auteurs font des solutions destinées à

des injections et contenant de la toxine pure à la concentration de 1 p. 50, 1 p. 100 et 1 p. 500. Dans les premières expériences effectuées avec du palmitate de soude à 0,4 %, on se rend compte de l'importance capitale de la durée du contact entre la solution de palmitate de soude et la toxine.

Ainsi à la dilution de 1 p. 500 avec une durée de contact de 15 minutes à 37°, l'animal meurt en même temps que le témoin, au bout de 30 heures, cependant qu'avec un contact de 60 minutes à la même température, la survie est de 4 jours et, au bout de 6 heures de contact, l'animal échappe à la mort. Les auteurs ont adopté comme durée de contact fixe, le temps de 15 minutes à la température de 20°. Les tableaux suivants montrent avec trois concentrations différentes en toxines tétaniques, l'influence de la concentration en savon des solutions employées :

TABLEAU I

Concentration du savon	0,4 pour 100			0,3 pour 100			0,2 pour 100		
	1/50	1/100	1/500	1/50	1/100	1/500	1/50	1/100	1/500
Dilution de la toxine									
Témoin stéarate de soude	Mort 48 h. Mort 48 h.	Mort 48 h. Mort 48 h.	Mort 48 h. Mort 48 h.	Mort 48 h. Mort 48 h.	Mort 48 h. Mort 48 h.	Mort 48 h. Mort 48 h.			
Témoin oléate de soude	Mort 48 h. Survie	Mort 48 h. Survie	Mort 7 j. Survie	Mort 24 h. Mort 48 h.	Mort 24 h. Mort 48 h.	Mort 48 h. Survie			
Témoin ricinoléate de soude	Mort 16 h. Survie	Mort 16 h. Survie	Mort 16 h. Survie	Mort 18 h. Tétanos localisé 48 h. survie	Mort 18 h. Survie	Mort 18 h. Survie	Mort 48 h. Tétanos loc. 12 h. survie		Tétanos loc. survie Tétanos loc. 48 h. survie
Témoin linoléate de soude	Mort 20 h. Survie	Mort 20 h. Survie	Mort 20 h. Survie						

TABLEAU II

Concentration du savon	0,1 pour 1000			0,07 pour 1.000			0,05 pour 1.000		
	1/50	1/100	1/500	1/50	1/100	1/500	1/50	1/100	1/500
Dilution de la toxine									
Témoïn oléate de soude	Mort 20 h. Mort 48 h.	Mort 20 h. Mort 48 h.	Mort 48 h. Survie				Mort 16 h. Mort 16 h.	Mort 16 h. Mort 16 h.	Mort 16 h. Mort 48 h.
Témoïn nicinoléate de soude	Mort 20 h. Mort 3 j.	Mort 20 h. Mort 4 j.	Mort 48 h. Tétanos localisé 48 h. Survie	Mort 20 h. Mort 5 j.	Mort 20 h. Mort 16 j.	Mort 48 h. Survie	Mort 16 h. Mort 4 j.	Mort 16 h. Mort 16 j.	Mort 36 h. Survie
Témoïn ninoléate de soude	Mort 20 h. Mort 4 j.	Mort 20 h. Survie	Mort 48 h. Survie				Mort 16 h. Mort 48 h.	Mort 16 h. Mort 4 j.	Mort 16 h. Survie

TABLEAU III

Dilution de la toxine	Témoïn		Laurate de soude		Undécylénate de soude	
	1/50 1/100 1/500	Mort 16 heures Mort 16 heures Mort 36 heures	Mort 16 heures Mort 16 heures Mort 36 heures		Mort 36 heures Mort 36 heures Mort 5 jours	

L'acide undécylique possède un pouvoir neutralisant remarquable et sa solution saturée (14,5 %) ajoutée dans une proportion de 1 pour 200 à 500 doses mortelles de toxine tétanique suffit à neutraliser complètement son action (H. Vincent), cependant à une dose légèrement plus faible (1 p. 250 au lieu de 1 p. 200 de toxine), la neutralisation est déjà incomplète et à un taux de 1 p. 300, l'injection du mélange est suivie d'un tétanos mortel chez le cobaye. Pour Vincent, à ce dernier taux la pellicule undécylique ne serait plus suffisante pour envelopper toute la surface micellaire.

Il résulte de l'étude de l'influence des durées de contact et celle des concentrations en toxines que le pouvoir neutralisant aux mêmes concentrations est d'autant plus marqué que l'on passe du stéarate de soude au ricinoléate de soude.

On peut étudier non pas les sels sodiques d'acides gras, mais les acides gras eux-mêmes en ajoutant aux solutions savonneuses une solution tampon acide acétique acétate de sodium en ramenant le tout au $\text{PH} = 6,2$.

En procédant ainsi, Sédallian et Vellny retrouvent toute la valeur de la règle énoncée à la suite de l'étude des sels d'acide applicable aux acides mêmes, le pouvoir neutralisant va en croissant quand on passe de l'acide stéarique à l'acide ricinoléique.

EXPÉRIENCES PERSONNELLES

Technique :

Nous avons employé une technique unique pour l'étude de l'action in vitro du ricinoléate de soude et du sulfo-ricinate de soude sur un certain nombre de germes.

Nous utilisons des tubes de gélose nutritive banale que nous additionnons de ricinoléate de soude ou de sulforicinate dans les proportions qui nous donnent l'échelle suivante :

gélose à.....	5 %
	2 %
	1 %
	1 p. 500
	1 p. 1.000
	1 p. 1.500
	1 p. 2.000

Il nous a semblé au début de notre étude, et c'est un fait confirmé par l'expérience, que cette échelle devait être suffisante.

Nous avons d'abord pensé utiliser des milieux liquides pour notre expérimentation (bouillon peptoné)

que nous aurions modifiés comme nous l'avons fait ultérieurement pour la gélose. Très rapidement nous avons abandonné ce genre de milieu de culture ; en effet, l'opacité du bouillon due à la suspension du savon que l'on y ajoute ne permet pas une bonne étude macroscopique de la culture et, d'autre part, la coloration sur lame après étalement d'une goutte du bouillon cultivé devient très difficile du fait de la présence du savon.

Nous avons pratiqué les cultures des germes à étudier simultanément sur nos milieux préparés et sur gélose nutritive simple, ce qui nous a permis une comparaison avec ce tube témoin.

Enfin, nous nous sommes servis pour l'ensemencement de nos tubes, de cultures en bouillon datant de 24 heures et dont nous ensemencions 6 gouttes dans chaque tube. Ces milieux ainsiensemencés étaient portés à l'étuve à 37° et examinés 24 et 48 heures après.

Lecture des résultats.

PNEUMOBACILLE DE FRIEDLANDER

Témoin : culture très abondante. *Microscopique.*

TAUX DE DILUTION	CULTURE SUR SULFORICINATE DE NA	CULTURE SUR RICINOLEATE DE NA
5 %	0	0
2 %	0	0
1 %	0	0
1/500	0	0
1/1600	0	0
1/1500	quelques rares germes	0
1/2000	—	0

ENTÉROCOQUE

Témoin : culture très abondante. *Microscopique.*

TAUX DE DILUTION	CULTURE SUR SULFORICINATE DE NA	CULTURE SUR RICINOLEATE DE NA
5 %	0	0
2 %	0	0
1 %	0	0
1/1500	0	0
1/1000	rare colonies	0
1/1500	—	0
1/2000	—	0

STAPHYLOCOQUE BLANC (souche personnelle)

Témoin : culture très abondante. *Microscopique.*

TAUX DE DILUTION	CULTURE SUR SULFORICINATE DE NA	CULTURE SUR RICINOLEATE DE NA
5 %	0	0
2 %	0	0
1 %	0	0
1/500	0	0
1/1000	0	0
1/1500	rare colonies	0
	germes intacts	
1/2000	germes intacts	0
	nombreuses colonies	

STREPTOCOQUE (souche personnelle) (1)

Tube témoin : culture abondante. *Examen macroscopique.*

TAUX DE DILUTION	CULTURE SUR SULFORICINATE DE NA	CULTURE SUR RICINOLEATE DE NA
5 %	0	0
2 %	0	0
1 %	0	1 colonie
1/500	0	rare colonies
1/1000	0	rare colonies
1/1500	rare colonies	rare colonies
1/2000	rare colonies	rare colonies

Examen microscopique

TAUX DE DILUTION	CULTURE SUR SULFORICINATE DE NA	CULTURE SUR RICINOLEATE DE NA
5 %	0	0
2 %	0	0
1 %	0	0
1/500	0	germes très altérés
1/1000	rare germes altérés	—
1/1500	germes d'aspect normal	—
1/2000	—	—

STREPTOCOQUE (2)

Tube témoin : culture abondante. *Examen microscopique.*

TAUX DE DILUTION	CULTURE SUR SULFORICINATE DE NA	CULTURE SUR RICINOLEATE DE NA
5 %	0	0
2 %	0	0
1 %	0	0
1/500	0	0
1/1000	0	0
1/1500	0	0
1/2000	0	0

Examen microscopique

TAUX DE DILUTION	CULTURE SUR SULFORICINATE DE NA	CULTURE SUR RICINOLEATE DE NA
5 %	0	0
2 %	0	0
1 %	0	0
1/500	0	0
1/1000	débris de germes	0
1/1500	débris de germes	0
1/2000	débris de germes	0

PRÉLÈVEMENT INTERDENTAIRE

(culture sans isolement des germes)

Gelose nutritive : culture très épaisse.

TAUX DE DILUTION	SULFORICINATE DE NA	RICINOLEATE DE NA
5 %	0	0
2 %	0	0
1 %	0	0
1/500	0	

Repiquage du produit de raclage de la gélose à 1 %
sur gélose nutritive.

Ricinoleate de NA : pas de culture.

Sulforicinate de NA : quelques rares colonies.

PRÉLÈVEMENT AU NIVEAU DES GENCIVES

(culture sans isolement des germes)

Tube témoin : culture très abondante.

TAUX DE DILUTION	SULFORICINATE DE NA	RICINOLEATE DE NA
5 %	0	0
2 %	0	0
1 %	très peu de colonies	0
1/500	rares colonies	1 ou 2 colonies
1/1000	—	—
1/1500	culture abondante	—
1/2000	—	culture importante

PRÉLÈVEMENT PHARYNGE (angine cryptique)

Culture sans isolement des germes.

repiquage sur :

TAUX DE DILUTION	SULFORICINATE DE NA	RICINOLEATE DE NA
1/500	quelques colonies	0
1/1000	culture importante	culture abondante
1/2000	culture égale au témoin	—

Le ricinoléate de soude employé comme nous l'avons fait, incorporé au milieu de culture lui-même, a donc un pouvoir empêchant sur les germes que nous avons étudié, à des degrés divers.

Avec le streptocoque : nous avons constaté ce pouvoir empêchant une fois à partir de la dilution à 1/500, une autre fois, jusqu'à la dilution à 1/2000.

Le staphylocoque n'a pas poussé sur les milieux ricinoléatés jusqu'au taux de dilution de 1/2000. Ce fait est contraire à tout ce qui avait été constaté par les expérimentateurs. Nous pensons que peut-être notre procédé de culture directe sur les milieux ricinoléatés est la raison de ce pouvoir antiseptique, qui avait été refusé jusqu'à ce jour au ricinoléate de soude vis-à-vis du staphylocoque. Les expériences pratiquées antérieurement cultivaient, du staphylocoque mis en contact pendant un temps variable avec du ricinoléate de soude, sur des milieux nutritifs non modifiés. Ce point mériterait d'être éclairci ultérieurement.

L'entérocoque a été sensible au pouvoir antiseptique du ricinoléate de sodium jusqu'à la dilution à 1/2000. Ce germe, ainsi que le staphylocoque, était considéré comme indifférent au pouvoir empêchant du ricinoléate de sodium. La même hypothèse peut être émise pour expliquer ces divergences de résultats, sur la différence de technique employée dans nos expériences, et celles qui ont été pratiquées antérieurement.

Le bacille de Friedlander a été sensible à toute la gamme des dilutions que nous avons employées, dans aucun des tubes nous n'avons obtenu de culture microbienne.

Si l'on étudie parallèlement, comme nous l'avons fait, le pouvoir antiseptique dans les mêmes conditions d'expérimentation, du sulforicinate de sodium, nous constatons que dans l'ensemble, ce corps a une valeur antiseptique indéniable, mais presque toujours légèrement moins active que celle du ricinoléate de sodium. Là où, avec le ricinoléate de soude ajouté au milieu de culture dans les proportion de 1 pour 2.000, on empêchait toute culture microbienne, il faut des dilutions à 1/1000 ou 1/500 de sulforicinate pour obtenir les mêmes résultats. Nous avons voulu étudier la façon dont réagissait en masse une culture des germes buccaux à l'introduction de ces corps dans les milieux de culture.

En prélevant dans l'espace interdentaire un peu du mucus qui s'y trouve, et en l'étalant à la surface d'un milieu de culture banal, on obtient des cultures abondantes.

Lorsque l'on additionne comme pour les cultures de germes isolés à ces milieux banaux du ricinoléate de soude aux taux précédemment employés, le pouvoir empêchant se manifeste nettement au taux de 1/500. Il en a été ainsi dans tous les cas où nous avons expérimenté, il en a été de même dans un cas de culture des germes prélevés au cours d'une angine cryptique.

Le sulforicinate de soude semble avoir dans ces cas une action beaucoup moins importante. Il est nécessaire d'employer des dilutions beaucoup moins élevées de ce corps qu'il n'en faut avec le ricinoléate de soude. Dans un cas, seule la dilution à 1 pour 200 empêchait la culture microbienne. Dans un autre cas, le repiquage des cultures qui semblaient n'avoir rien donné sur sulforicinate de soude, nous a donné quelques colonies microbiennes sur gélose nutritive, alors que des cultures semblables faites avec le produit de raclage de la surface des milieux au ricinoléate de soude ne repoussèrent pas sur gélose nutritive.

Enfin, dans le cas de culture des germes provenant d'une angine cryptique, nous n'avons pas constaté de pouvoir empêchant du sulforicinate de soude au taux de 1/500 alors que le ricinoléate de soude à ce taux supprimait toute culture.

Il est donc possible de conclure à un pouvoir antiseptique évident du sulforicinate de soude, à condition d'employer des proportions importantes de ce corps. Ces proportions sont toujours supérieures à celles qui sont nécessaires avec le ricinoléate de soude pour obtenir les mêmes résultats.

LES TENTATIVES THÉRAPEUTIQUES

L'étude des effets pharmacodynamiques des injections de solution savonneuse forte remonte aux travaux de Munk (1890-1900) qui a observé à la suite d'injection de 0 gr. 06 par kilogramme d'animal, des modifications circulatoires importantes avec chute de pression artérielle et altération du rythme cardiaque.

Bottazzi obtient l'abolition de la sensibilité, puis des phénomènes narcotiques avec des doses voisines.

G. Billard voit se constituer un état qu'il compare au choc anaphylactique, puis un état d'obnubilation, qu'il compare au sommeil qu'on observe à la suite d'injection de peptone.

Gley attire l'attention sur l'intérêt de ces phénomènes produits par injection de corps qui sont les produits physiologiques de la désintégration des graisses et des protéines alimentaires.

Les différentes explications qui ont été fournies pour jeter de la lumière sur le mécanisme de ces manifestations peuvent être réparties avec Achard et Feuillie en quatre groupes :

1° Modifications des propriétés physiques des colloïdes (Kopallewski) ;

2° Altérations de l'équilibre lipoïdique humoral et cellulaire (Billard) ;

3° Précipitation du calcium humoral par ces savons (Abelous et Soula) ;

4° Formation d'embolies multiples par précipitation (Lumière et Couturier).

La plupart des expérimentateurs que nous venons de citer ont utilisé au cours de leurs expériences des solutions d'oléate et de palmitate de sodium ; or, les solutions de ces corps sont franchement alcalines à la concentration de 2 p. 1.000 et précipitent en présence de 7 p. 1.000 de chlorure de sodium.

Les caractères physico-chimiques si particuliers du ricinoléate de sodium et spécialement la grande stabilité des solutions de ce corps au PH physiologique ont amené M. Picon à préparer une solution injectable en vue de l'utilisation en thérapeutique humaine.

Si, en partant de l'acide ricinoléique, on ne sature dans une solution de soude, que la moitié du radical acide, on obtient une solution aqueuse pratiquement neutre ; de plus, l'addition d'une solution de chlorure de sodium au taux physiologique ne produit pas de précipitation.

Picon prépare par la méthode de Haller 100 gr. d'acide ricinoléique et le traite par 70 cm³ seulement d'une solution de soude alcoolique à 10 % à chaleur douce. Bientôt la solution se clarifie et présente une réaction légèrement alcaline au tournesol.

Par distillation, puis par séjour au bain marie, enfin par traitement à l'étuve à 100° on extrait l'alcool et on dispose alors d'un produit très soluble dans l'eau et donnant même à la concentration de 5 % une solution aqueuse à peine alcaline (PH = 7,7 au rouge de phénol), afin de le rendre isotonique on prépare :

Ricinoléate de sodium incomplètement neutralisé :
10 grammes.

Chlorure de sodium : 7 grammes.

Eau distillée Q. S. pour 1.000 cm³.

Dissoudre à douce chaleur, filtrer, puis répartir en ampoules de 10 cm³, la solution après stérilisation à 120° pendant 30 minutes se montre sous un aspect parfaitement limpide.

A la dose de 4 centigrammes de ricinoléate par kilogramme d'animal, les lapins ont parfaitement supporté les injections pendant 4 jours consécutifs.

A la dose double, 8 cg. par kilogramme d'animal, on provoque une dyspnée vive, des convulsions, puis la mort sans hypercoagulabilité sanguine ni hémolyse.

En thérapeutique humaine, cette solution a été expérimentée chez quelques accouchées par voie intraveineuse à la dose de 10 cm³ contenant 0 gr. 10 de ricinoléate de sodium. Les injections ont été répétées sans inconvénient pendant 11 jours consécutifs et la dose double de 0 gr. 20 de ricinoléate a pu être faite sans inconvénient une seule fois. Les formes choisies présentaient le troisième ou le quatrième jour après l'accouchement une élévation de la température à 39°5

et à 41° et les prélèvements utérins pratiqués ont montré que ces malades étaient porteuses de germes divers : entérocoques, staphylocoques ou streptocoques, sans que l'hémo-culture ait permis de les mettre en évidence.

Dans tous les cas suivis, la guérison a été la règle. La chute de la tension artérielle et une baisse de la température a toujours pu être constatée.

Il nous semble que les recherches de Picon méritent d'être signalées sans qu'il soit encore possible d'accorder tout le mérite des améliorations cliniques au seul ricinoléate de sodium.

Incités par les travaux de Netter et de ses élèves, Cotoni, Césari et leurs collaborateurs ont voulu mettre à profit le pouvoir atténuant du ricinoléate de soude sur les cultures de streptocoques, dans l'immunisation du lapin contre ce germe.

La souche utilisée dans ces expériences était d'origine aviaire, mortelle pour le lapin, à la suite d'injections de 10 cm³ dans le tissu cellulaire sous-cutané, au bout de 24 à 36 heures. Les cultures virulentes étaient mélangées à volume égal avec une solution de ricinoléate de soude à 0,2 % dans l'eau distillée et l'inoculation à l'animal pratiquée sous la peau après un contact d'un quart d'heure. L'immunisation du lapin contre l'infection streptococcique expérimentale a pu souvent être obtenue à la suite d'une seule injection de culture de streptocoque ricinoléatée, mais il a fallu employer ici 4,5 cm³ de culture (9 cm³ de mélange). Les doses moindres se montrent inefficaces. Les lapins

traités dans ces conditions ont ensuite résisté à une inoculation virulente, représentant environ 100 doses mortelles pratiquées après 12 jours.

Les auteurs ont pu constater l'excellente tolérance au mélange culture streptococcique plus ricinoléate de soude, même à des doses de 20 cm³ de mélange, par voie sous-cutanée ou intraveineuse.

Quelques lapins ont reçu jusqu'à 40 cm³ de culture dans le même mois à raison d'injections de 10 cm³ de culture pure par semaine.

A la suite de cette immunisation, il a été possible de mettre en évidence, par précipitation *in vitro* avec l'antigène du sérum des animaux immunisés, des anticorps spécifiques. Cependant, le sérum du lapin ne semblait pas avoir de pouvoir préventif capable de produire une immunisation passive transmissible au lapin ou à la souris. Cette absence d'anticorps actif transmissible est un caractère particulier de l'immunisation par le ricinoléate.

« En traitant les lapins par les cultures ricinoléatées, on arrive à faire supporter à un certain nombre d'entre eux, 100 doses mortelles de cultures virulentes par exemple, parfois même 500 doses mortelles au moins, mais si l'on poursuit longtemps le même traitement, on ne parvient pas à obtenir un sérum doué de propriétés antimicrobiennes. Bien plus, l'injection de cultures vivantes, succédant à celles des cultures ricinoléatées chez des lapins déjà vaccinés, n'arrive pas davantage à faire apparaître dans le sérum des anticorps protecteurs. »

Il est intéressant de constater que les essais d'utilisation du ricinoléate de soude en thérapeutique humaine, l'ont toujours été au point de vue général. Ne serait-il pas possible d'obtenir un effet thérapeutique local, tenant au pouvoir empêchant sur les cultures microbiennes et s'effectuant *in vivo* suivant le même mécanisme ?

DISCUSSION DU MÉCANISME D'ACTION

Faisant intervenir la force d'étalement des acides gras (Langmuir) et, les relations qui lient cette force d'étalement à l'action neutralisante sur les toxines, de nombreux auteurs ont cherché à expliquer la seconde par la première et cela grâce à des actions d'absorption et de laquage. Selon cette conception, il se constituerait au niveau de l'interface des deux phases, un enrobement par une véritable pellicule périmicrobienne périmicellaire, mettant, dans le cas de germes figurés, ces derniers dans des conditions incompatibles avec la vie et le développement. Or, la superficie que peut couvrir une couche unimoléculaire d'acide gras au niveau de la surface qui sépare deux phases est très variable suivant la nature de l'acide et va en croissant de l'acide stéarique à l'acide ricinoléique (Langmuir), ce qui suffirait dans une certaine mesure à expliquer l'activité remarquable de ce dernier corps.

Surface couverte par une molécule d'acide palmitique	21 × 10 ⁻¹⁰ cm ²
» » » » » » stéarique	22 × 10 ⁻¹⁰ »
» » » » » » oléique	46 × 10 ⁻¹⁰ »
» » » » » » linoléique	65 × 10 ⁻¹⁰ »
» » » » » » ricinoléique	110 × 10 ⁻¹⁰ »
(Langmuir).	

Voici, d'après Sédallian et Vallny, les valeurs de la tension superficielle de quelques savons déterminées à l'aide de la méthode stalagmométrique :

SAVONS	Tension superficielle en dynes-cm. pour les concentrations de savon		
	0,4 0/00	0,1 0/00	0,05 0/00
Palmitate de sodium....	66,5	73,5	73,8
Linoléate de sodium....	61,7	69,7	72,6
Ricinoléate de sodium..	72,5	70,4	72,8

Le parallélisme frappant entre les valeurs de la tension superficielle et le pouvoir neutralisant de ces différents corps semble être de nature à fournir un appui sérieux à l'explication du mécanisme d'action proposé par Larson et ses collaborateurs, malheureusement, il existe des exceptions assez gênantes à la règle, comme par exemple le cas du glycocholate de sodium cité par les mêmes auteurs.

	Tension S	Dilution de la toxine		
		1/50	1/100	1/500
Glycocholate de Na 0,6	65,2	Mort 20 h.	Mort 20 h.	Mort 40 h.
Linoléate de Na 0,4	66,2	Survie	Survie	Survie
Témoin.		Mort 20 h.	Mort 20 h.	Mort 40 h.

Au cours de ses études sur l'action de l'acide ricinoléique sur les muqueuses du tube digestif, Valette, s'était posé la question de savoir si un certain nombre des substances qui entrent dans la composition de la cellule, n'étaient pas profondément modifiées par le contact avec les composés de ce corps. Les expériences effectuées avec une grande précision, ont consisté à mettre en présence d'une quantité déterminée en suspension aqueuse de lécithine, des volumes variables de solution de ricinoléate de sodium. En plus du taux de cette dernière solution, la réaction acidobasique du mélange a été variée au cours des expériences. L'examen du mélange au photomètre a permis de se rendre compte à chaque instant du degré de la dissolution de la lécithine.

Valette prend 1 gramme de lécithine de Merck dissous dans 10 cm³ d'alcool, le tout est amené au volume de 100 cm³ par addition d'eau distillée. Un certain nombre de tubes à essais est préparé, chacun contenant une quantité de solution tampon, telle qu'après l'addition de lécithine et de ricinoléate de sodium, le volume total soit de 10 cm³. On ajoute à la solution tampon 1 cm³ de solution de lécithine précédemment préparée, puis des volumes variables de la solution de ricinoléate, obtenue à partir de 5 grammes d'acide ricinoléique dissous dans 100 cm³ d'eau et de la quantité de soude nécessaire à la réaction. Après 10 mi-

nutes de séjour, à une température de 40°, on examine les tubes au photomètre. La dissolution de la lécithine n'a pu s'effectuer dans ces conditions, qu'avec des solutions tampon de PH supérieurs à 7,4. Si, toutes choses égales d'ailleurs, on substitue une solution d'oléate de soude à la solution de ricinoléate de l'expérience, en présence de solutions tampon de PH égaux ou supérieurs à 9,8, le tableau suivant que nous empruntons à Valette montre clairement le comportement du ricinoléate de sodium et de l'oléate de sodium à l'égard d'une solution de lécithine.

Sel de sodium en solution à 5 % Nombre de cm. cubes	Troubles absolus en présence de solutions tampons de différents pH					
	RICINOLÉATE					OLÉATE
	7,4	7,6	7,8	8,0	9,0	9,8
0	0,1535	0,1532	0,1523	0,1500	0,180	0 1757
0,1	—	0,1692	0,180	0,1735	0,50	0 1251
0,25	0,1821	0,1692	0,1757	0,1515	0 0554	0 1099
0,40	0,1693	0,1692	0,1286	0,0583	0 0133	0,0822
0,50	0,1757	0,1598	0,0799	0,0176	0 005	0,0654
0,75	0,1674	0,1143	0,0060	0,0037	—	0 0224
1 —	0,1512	0,0189	0,0041	—	—	0,0086
1,50	0,0046	0,0044	0,0050	—	—	0 0023

On voit que la dissolution de la lécithine peut être considérée comme pratiquement totale en présence de volumes de ricinoléate de sodium correspondant à 50 ou 75 milligrammes d'acide ricinoléique pour 10 cm³ à des PH variant entre 7,4 et 8, c'est-à-dire dans des conditions qui s'approchent du PH physiologique.

Pour l'oléate de sodium, une pareille dissolution ne peut être obtenue qu'au-dessous du PH 9,8.

Les solutions de ricinoléate de sodium sont beaucoup moins hydrolysées au PH habituel de la plupart des milieux de cultures, que celles des autres savons, une partie au moins existe à l'état de solution vraie à partir de $\text{PH} = 6,2$. Aussi on comprend que leur action solvante sur les lécithines cellulaires soit plus énergique dans les mêmes conditions que celle des autres savons qui ne peuvent agir qu'à l'état de suspension colloïdale grâce à leur micelle d'acide gras.

Il semble à l'heure actuelle que l'action du ricinoléate de sodium sur les différents microorganismes procède d'un mécanisme trop complexe pour pouvoir être ramené à un facteur unique. Nous croyons qu'en plus des modifications sensibles de la tension superficielle auxquelles Larson et ses collaborateurs accordent un rôle si important, il y a lieu de faire une place aux actions chimiques et notamment aux modifications de la lécithine de la substance vivante.

CONCLUSIONS

Depuis les premières publications de Larson, on connaît les propriétés antiseptiques si actives du ricinoléate de sodium. La composition chimique du sulforicinate de soude, assez proche de celle du ricinoléate de sodium, nous a orientée vers cette étude, et pouvait faire supposer que des propriétés semblables devaient s'attacher à ce corps.

Notre expérimentation, très rapide d'ailleurs, nous a montré, en effet, que le sulforicinate de soude possédait des propriétés antiseptiques, que celles-ci sont moins actives pour lui que pour le ricinoléate de sodium. En effet, il faut presque toujours une quantité plus importante de sulforicinate de sodium pour arrêter la culture d'un germe, qu'il n'en faut dans les mêmes conditions de ricinoléate pour obtenir le même résultat. Peut-être est-ce là la raison pour laquelle la littérature est si pauvre en travaux sur les propriétés antiseptiques de ce corps, alors que pour le ricinoléate de sodium, de nombreuses expériences, des études approfondies, se sont attachées à préciser ses propriétés antiseptiques et antitoxiques. A l'action de ce dernier corps, ce sont les streptocoques et le pneumocoque qui sont les plus sensibles ; une solution à 2 pour 1.000 de ricinoléate de sodium mise en contact pen-

dant une heure à 37° avec une émulsion de ces germes suffit à arrêter la culture ultérieure de ces microbes. Le staphylocoque et l'entérocoque ne seraient classiquement pas sensibles à l'action antiseptique du ricinoléate de sodium ; cette affirmation a été mise en défaut par nos expériences, il est donc certaines conditions de cultures pour lesquelles la valeur antiseptique du ricinoléate de soude reste entière vis-à-vis de ces germes.

Les spirilles sur lesquels nous n'avons pas pu expérimenter sont, de l'avis de tous ceux qui ont étudié l'action du ricinoléate de sodium sur ces microorganismes, très sensibles à son pouvoir antiseptique.

Les virus, comme le virus de la rage, le typhus murin, n'échappent pas à ce pouvoir, mais là aussi il faut noter une inégalité d'action très remarquable, certains d'entre ces virus connus (encéphalomyélite des équidés) restent indifférents.

Sur les toxines, l'action du ricinoléate de sodium est importante. Les travaux de Sédallian et Vallny, portant sur la toxine tétanique, sont particulièrement intéressants et démontrent d'une façon absolue la valeur antitoxique de ce corps.

Le ricinoléate de sodium est le plus actif des savons de soude ; la théorie tensionnelle aussi bien que celle du pouvoir dissolvant de la lécithine seraient satisfaisantes pour expliquer cette activité plus grande du ricinoléate, comme antiseptique, que tous les autres savons de soude ; mais alors il est difficile d'expliquer les exceptions remarquables que nous avons signalées.

Il faut admettre que quelque chose nous échappe dans le mécanisme de l'antisepsie, ou que l'expérimentation n'a pas été assez diverse pour affirmer d'une façon absolue ces exceptions.

L'utilisation thérapeutique du ricinoléate de soude est pratiquement nulle, quant à ses propriétés antiseptiques, les essais qui ont été faits sur quelques accouchees, par injection intraveineuse de ricinoléate de sodium incomplètement neutralisé et rendu isotonique par adjonction de chlorure de sodium à 7 pour 1.000, ont donné des améliorations chez ces malades, mais celles-ci ne peuvent être attribuées au seul mérite du pouvoir antiseptique de ce corps. Les expériences d'immunisation sur les animaux mettant à profit le pouvoir atténuant du ricinoléate de soude sur des cultures streptococciques, malgré les heureux résultats obtenus, n'ont jamais été appliquées à l'homme.

Enfin il est curieux de constater qu'aucune tentative thérapeutique n'a été faite pour atténuer le germe d'une façon directe, dans le traitement des suppurations, plaies infectées, des infections buccales, stomatites ou angines. Il serait peut-être intéressant d'expérimenter dans ce sens et d'étudier l'action directe du ricinoléate de soude *in vivo*, sur des germes qui, *in vitro*, réagissent avec une telle sensibilité à ce corps.

Vu : le Doyen de la Faculté,
TIFFENEAU.

Vu : le Président de thèse,
CROUZON.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD et FEUILLIE. — Le choc sapo-protéique. *Cong. de Biologie*, séance du 19 mars 1921.
- ANDRÉ (E) et VERNIER (Ch). — Sur quelques propriétés physiques de l'acide ricinoléique pur. *Annales de l'Office National des combustibles liquides*, 1931, p. 1101.
- BEHAL (A) et VALEUR (A.). — Traité de chimie organique, Paris, 1909, t. I, p. 740. Article : Acide ricinoléique.
- COTONI (L.) et CÉSARI (E) avec la collaboration de Mlle GOSSET, GOROVITZ et TRUCHE. — Streptocoque et immunisation antistreptococcique. *Ann. Institut Pasteur*, 1927, p. 1270.
- HALLER (A.). — Alcoolyse de l'huile de ricin. *Comptes rendus de l'Ac. des Sciences*, 1907, t. 144, p. 462.
- HELLER. — Ueber die Bedeutung von Seifenzusatz zu Desinfectionsmittefen. *Archiv zu Hygiène*, t. XLVII. 1903.
- LEBEAU et COURTOIS. — Traité de pharmacie chimique, 1929, t. I, p. 700.
- NELLIS (P.). — Action de l'oléate de soude sur la toxine diphtérique. *C. R. Soc. de biologie*, t. 91, 8 novembre 1924, p. 1159.

NETTER (A.), ANDRÉ (E.), CÉSARI et COTONI. — Action du ricinoléate de sodium sur les bactéries et les toxines. *Compte rendu de la Société de Biologie*, 1927, t. I, p. 184.

OLSCHANIEZKI. — Etude critique des principaux désinfectants chimiques et leur mode d'application dans la pratique de la désinfection. *Revue d'Hygiène et de Médecine préventive*, 1935, p. 299.

PAGE (I), SCHONLE (H.) et CLOWES (G.). — The relation of tension to cytolysis of sea urchin eggs by soaps. *Protoplasma*, 1933-19, p. 213.

PILOD. — Le pouvoir antiseptique du savon. *Presse Médicale*, 10 juillet 1912, 20^e année, p. 587.

REMLINGER (P.) et BAILLY (J.). — Action du ricinoléate de sodium sur le virus de l'encéphalomyélite des équidés. *Soc. Biologie*, séance du 13 juin 1936.

RODET (A.). — Expériences sur la valeur antiseptique du savon. *Revue d'Hygiène et de Police sanitaire*, 1905, p. 301.

VALETTE (Guillaume). — Action comparée de l'oléate et du ricinoléate de sodium sur la lécithine. *C. R. Soc. de Biologie*, 1936, p. 122, p. 150.

VELLIZ (L.) et SÉDALLIAN (P.). — Sur le mécanisme d'action des acides gras et en particulier des acides non saturés et de leurs savons sur les bactéries et les toxines. *Bulletin Soc. Chimie, Biol.*, 1927, 9, p. 825.

VINCENT (H.). — Action des éléments composants de la bile sur la toxine tétanique. *C. R. Soc. de Biologie*, 14 déc. 1907, p. 695.

- Action antitoxique de la bile sur les toxines microbiennes de l'intestin. *C. R. Soc. de Biologie*, 11 décembre 1909, p. 679.
- Sur les propriétés générales des cryptotoxines, en particulier de la cryptotoxine tétanique. *C. A. Académie des Sciences*, t. 182, 1926, p. 1037.
- Nouvelles recherches sur les cryptotoxines microbiennes ; action cryptotoxique de certaines substances. *C. R. Ac. des Sc.*, 11 avril 1927.
- Sur le pouvoir cryptotoxique comparé des sels sodiques des acides saturés de la série acyclique.

VIOLLE (H.). — Action du ricinoléate de soude sur les divers spirochètes. *Soc. de Biologie*, séance du 7 juillet 1934.

- Action du ricinoléate de sodium sur les divers microorganismes. *Ac. des Sc.*, séance du 25 mars 1935. *C. R. de l'Ac. des Sc.*, t. 200, p. 1152.
- Contribution au diagnostic différentiel entre le groupe des streptocoques et pneumocoques et le groupe des entérocoques par les ricinoléates solubles. *Soc. de Biologie*, séance du 14 déc. 1935. *C. R. Ac. des Sc.*, 1930, 191, p. 463.

VIOLLE (H.) et LIVON (J.). — Action du ricinoléate de sodium sur le virus de la rage. *Soc. de Biol.*, séance du 11 janvier 1936.

VIOLLE (H.). — Action des ricinoléates solubles sur le virus du typhus murin. *Soc. de Biologie*, séance du 24 octobre 1936.

WALKER. — Les propriétés germicides des savons. *The Journal of Infections diseases*, t. XXXV, 6 décembre 1924, p. 557.

WURTZ. — Deuxième supplément au *Dictionnaire de Chimie pure et appliqué*, Paris, 1908. Art. : Acide ricinoléique, t. VII, p. 395.

Imp. spéciale de la Librairie Le François, 91, bd St-Germain, Paris.

